

Process for the preparation of (S)-beta-hydroxy-gamma-butyrolactonePatent Number: ☐ EP0765876

Publication date: 1997-04-02

Inventor(s): GIANNESI FABIO (IT); DE ANGELIS FRANCESCO (IT)

Applicant(s): SIGMA TAU IND FARMACEUTI (IT)

Requested Patent: ☐ JP9110851

Application Number: EP19960111567 19960718

Priority Number(s): IT1995RM00652 19950929

IPC Classification: C07D307/33

EC Classification: C07D307/32CEquivalents: CA2181012, DE69601116D, DE69601116T, ES2126969T, ITRM950652, IT1276207, ☐ US5714619

Abstract

A process for producing (S)- beta -hydroxy- gamma -butyrolactone, a versatile intermediate used in several organic syntheses, from (S)-carnitine which is an unexpensive waste-product obtained from the production of (R)-carnitine by the resolution of racemic mixtures, is disclosed.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-110851

(43) 公開日 平成9年(1997)4月28日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 307/33

C 0 7 D 307/32

Q

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平8-203553

(22) 出願日 平成8年(1996)8月1日

(31) 優先権主張番号 RM95A000652

(32) 優先日 1995年9月29日

(33) 優先権主張国 イタリア (I T)

(71) 出願人 591043248

シグマ・タウ・インドゥストリエ・ファル
マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペ
ル・アチオニ

S I G M A - T A U I N D U S T R I E
F A R M A C E U T I C H E R I U N
I T E S O C I E T A P E R A Z I
O N I

イタリア00144ローマ、ピアレ・シャケス
ピアレ47番

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (S) - β - ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤の製法

(57) 【要約】

【課題】 副生廃棄物として得られる(S)-カルニチンを出発原料として(S)- β -ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤を一工程で高収率で得る。

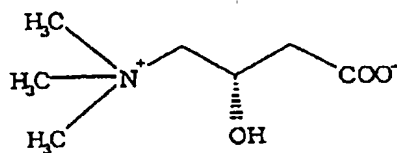
【解決手段】 (S)-カルニチン分子内塩を不活性溶剤に溶解させた溶液を100~190℃で0.5~5時間保持した後、該溶剤を蒸発させることを含む(S)- β -ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤の製法。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (i)次式(I):

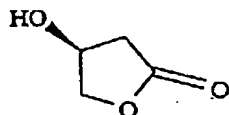
【化1】



(I)

で表される(S)-カルニチン分子内塩を不活性溶剤に溶解させ、(ii)得られた溶液を100~190℃で0.5~5時間保持した後、(iii)該溶剤を蒸発させることによって次式(II):

【化2】

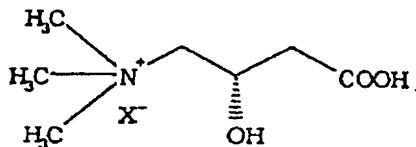


(II)

で表される(S)-β-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを単離することを含む該γ-ブチロラクトンの製法。

【請求項2】 (i)次式(III):

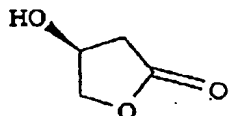
【化3】



(III)

(式中、X⁻はアニオンを示す)で表される(S)-カルニチン塩および等モル量の塩基を不活性溶剤に溶解させ、(ii)得られた溶液を100~190℃で0.5~5時間保持した後、(iii)該溶剤を蒸発させることによって次式(II):

【化4】



(II)

で表される(S)-β-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを単離することを含む該γ-ブチロラクトンの製法。

【請求項3】 塩基としてNaHCO₃、NaOHまたは(CH₃CH₂)₃Nを使用する請求項2記載の方法。

【請求項4】 不活性溶剤としてDMSOおよびDMF

2

から選択される非プロトン性の双極性溶剤を使用する請求項1または2記載の方法。

【請求項5】 溶剤としてCH₃CN/H₂O混合物を使用し、得られた溶液を80℃~該溶液の還流温度で1~7日間保持する請求項1または2記載の方法。

【発明の詳細な説明】

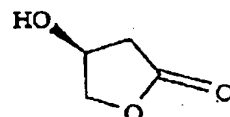
【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は(S)-β-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンの製法に関する。

10 【0002】

【従来の技術】次式(II):

【化5】



(II)

で表される(S)-β-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンは多用途のキラル中間体である。例えば、該化合物(II)は次の化合物の工業的合成法において利用されている:
(i) S-オキシラセタム[PCT WO93/06826 (スミスクライン・ビーチャム); C. A.、第119巻(1993年)、139083y]、(ii) 5, 6-ヒドロキシ-3-ケト-ヘキサン酸のエステル[日本国特許公報4-173767号; C. A.、第118巻(1993年)、21945g (カネガフチ)]、および(iii) マルチストリアチン等の天然物[テトラヘドロン、第43巻(第10号)、第2303頁(1987年); C. A.、第108巻、94236e]。(S)-β-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンの既知の合成法は数工程を必要とし、収率も低い。低コストのアスコルビン酸を出発原料とする合成法によれば、R形のみが低収率で得られるにすぎない。

【0003】高価な製品として市販されているジメチル-S-マレートを出発原料とする合成法[ケミストリー・レターズ、第1389頁~第1392頁(1984年)参照]によれば、2工程で目的物を80%の全収率で得ることができるが、この方法はホウ素-ジメチルスルフィド錯体、水素化ホウ素ナトリウムおよびトリプルオキサ酸等の試薬を必要とする。この種の試薬の使用は工業的規模での実施においてはかなりの難点となる。

【0004】日本国特許公報4-266881号に記載の合成法は3工程、即ち、Ti(OCHMe₃)₄とジソプロピル-D-タートレートを用いる非対称エポキシ化、Pd/Cを用いる接触水素化およびオゾン分解から成り、収率は66%である。しかしながら、これらの反応を工業的規模の合成に適用するのは極めて困難である。さらに、出発原料の入手は容易ではない。

【0005】(R)-カルニチンの従来の製造法はラセミ

混合物の分割に基づくものである。カルニチンは単一の不斉中心を有するので、2種の鏡像体、即ち、(S)-カルニチンと(R)-カルニチンとして存在する。このうち、生存生物には(R)-カルニチンのみが存在し、該化合物はミトコンドリア膜を通して脂肪酸を輸送する媒体として作用する。(R)-カルニチンは生理学的に活性な鏡像体であり、数年ほど前からカルニチンのラセミ混合物は治療剤として使用されている。しかしながら、現在では、(S)-カルニチンはカルニチンアシルトランスフェラーゼの競合的阻害剤であって、心筋層と骨格筋中の(R)-カルニチンの濃度を低減させることが知られている。

【0006】従って、血液透析治療または心臓もしくは脂質の代謝障害治療を受ける患者には(R)-カルニチンのみを投与することが非常に重要である。カルニチンのアシル誘導体を治療的に利用する場合にも同様のことが要請される。

【0007】(R)-カルニチンを工業的規模で製造するための種々の化学的方法が提案されている。しかしながら、これらの方法は立体特異的ではないためにカルニチンのラセミ混合物をもたらす。従って、ラセミ体の鏡像体を分離するための分割工程が必要となる。一般的には、R、S-ラセミ混合物を光学的に活性な酸、例えば、S-(−)-酒石酸、(S)-(+)-カンフォールスルホン酸、(+)-ジベンゾイルS-(−)-酒石酸、N-アセチル-R(+)-グルタミン酸および

(S)-(+)-ショウノウ酸から選択される化合物と反応させ、得られる2種のジアステレオ異性体を相互に分離させる。米国特許第4254053号明細書に開示されている常套の方法においては、R、S-カルニチンアミドのラセミ混合物の分割剤として(S)-(+)-ショウノウ酸を使用し、得られる(R)-(-)-カルニチンアミドを加水分解によってR(-)-カルニチンに変換させる。この場合、副生物として生成する(S)-(+)-カルニチンアミドも容易に(S)-(+)-カルニチンに変換させることが可能である。最近、この種の面倒な廃棄物を有効利用することが、種々の研究の対象となっている。

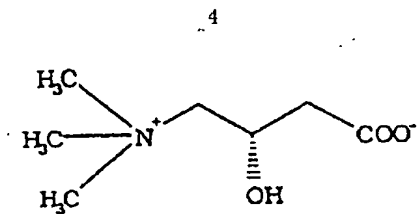
【0008】

【発明が解決しようとする課題】この発明は、ラセミ混合物の分割による(R)-カルニチンの製造において副生廃棄物として得られる(S)-カルニチンを出発原料として有効利用すると共に、(S)-β-ヒドロキシ-γ-ブチロラク톤の従来の合成法に係る上記問題点を解決するためになされたものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】即ちこの発明は、(i)次式(I)：

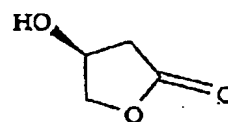
【化6】



(I)

で表される(S)-カルニチン分子内塩を不活性溶剤に溶解させ、(ii)得られる溶液を100~190℃で0.5~5時間保持した後、(iii)該溶剤を蒸発させることによって次式(II)：

【化7】



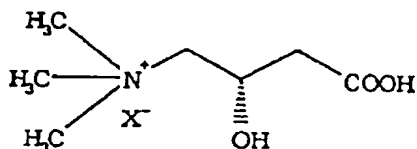
(II)

で表される(S)-β-ヒドロキシ-γ-ブチロラク톤を単離することを含む該γ-ブチロラク톤の製法に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明においては該γ-ブチロラク톤を(S)-カルニチン分子内塩から上記条件下で実質上一工程によって調製する。上記の直接的変換反応は、(S)-カルニチン分子内塩の代わりに、次式(III)：

【化8】



(III)

(式中、X⁻はアニオンを示す)で表される(S)-カルニチン塩を用いておこなってもよい。但し、この態様の場合には、不活性溶剤中に等モル量の塩基、例えば、NaHCO₃、NaOHまたは(CH₃CH₂)₃N等を含む。

【0011】不活性溶剤としてはDMSOやDMFのような非プロトン性の双極性溶剤を使用する。あるいは、CH₃CN/H₂O混合溶剤(100/0.1~100/10)を使用してもよく、この場合には得られる溶液を80℃から該溶液の還流温度までの温度に1~7日間保持する。

【0012】

【実施例】以下、本発明を実施例によって説明する。

50 実施例1

(S)- β -ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤の調製

S-カルニチン分子内塩 5 g (0.031 モル) を DMSO 100 ml に溶解させた溶液を攪拌下、150°C で 1 時間保持した後、溶剤を真空下で蒸発させ、残渣を溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによる精製処理に付した。残留溶剤を蒸発させることによって油状の生成物を 2.6 g 得た (収率: 82%)。該生成物の物性等を以下に示す。

$[\alpha]_D^{20}$: -88.2° (c=0.8; MeOH)

TLC: シリカゲル、溶離液: 酢酸エチル、 R_f : 0.6 10

4

元素分析 ($C_4H_8O_3$)

計算値 (C: 47.06%, H: 5.92%)

実測値 (C: 46.84%, H: 5.76%)

1H NMR ($CDCl_3$) = δ 4.65 (m, 1H, -CH \underline{O} H), 4.4 (dd, 1H, -CH \underline{H} OCO-, J = 10.5 Hz, J = 4.5 Hz); 4.28 (dm, 1H, -CH \underline{H} OCO-, J = 10.5 Hz); 3.5 (br, 1H, OH), 2.*

* 7.2 (dd, 1H, -CH \underline{H} COO-, J = 5.5 Hz, J = 18 Hz), 2.5 (dm, 1H, -CH \underline{H} COO-, J = 18 Hz)

HPLC

カラム; μ ボンデパック-C18 (10 μ m) (直径 3.9 mm、長さ 300 mm)

溶離液; KH_2PO_4 50 mM (100%)

流速; 1.0 ml/分

保持時間; 4.22 分

検出器; U.V. 205 nm ウォーターズ 481

【0013】

【発明の効果】本発明によれば、ラセミ混合物の分割による治療上有用な (R)-カルニチンの製造において該化合物と等モル量で副生廃棄物として得られる (S)-カルニチンを出発原料として、多用性の (S)- β -ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤を一工程で高収率で得ることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 ファビオ・ジャネッシ
イタリア00189ローマ、ピア・アッパディ
ア・サン・サルバトーレ16番

(72)発明者 フランチェスコ・デ・アンゲリス
イタリア00136ローマ、ピアッツァ・ア・
フリッジェリ13番